

本期导读

秀鹏生物 CD36 血型专刊 2017 年 11 月

1. 《血小板糖蛋白 4 (CD36) 研究进展》3
2. 《Identification of the platelet-specific alloantigen, Naka, on platelet membrane glycoprotein IV》5
3. 《Molecular basis of human CD36 gene mutations》5
4. 《广州地区无偿献血者 CD36 基因突变的频率调查》6
5. 《广州地区无偿献血者中血小板 CD36 表达的筛查》7
6. 《辽宁地区血小板供者 CD36 基因多态性调查》7
7. 《肇庆地区汉族人群 CD36 基因突变状况的初步调查》8
8. 《人 CD36 抗原缺失的基因检测及临床意义》8
9. 《Incidence and molecular basis of CD36 deficiency in Shanghai population》10
10. 《血小板输注无效患者 CD36 基因突变的研究》11
11. 《Variants of CD36 gene and their association with CD36 protein expression in platelets》 ..12
12. 《南宁地区血小板输注无效患者血小板同种抗体检测及特异性分析》14
13. 《Diverse CD36 expression among Japanese population: defective CD36 mutations cause platelet and monocyte CD36 reductions in not only deficient but also normal phenotype subjects》15
14. 《Association of the Pro90Ser CD36 mutation with elevated free fatty acid concentrations

but not with insulin resistance syndrome in Japanese》	15
15. 《广西地区汉、壮和瑶族人群 CD36 缺失结构实验分析和特征研究》	16
16. 《江苏地区汉族人群血小板 CD36 抗原缺失型表型分析》	17
17. 《江苏地区汉族人群血小板 CD36 抗原表达差异研究》	17
18. 《深圳地区 CD36 缺失型抗原和 CD36 抗体的初步研究》	17
19. 《深圳地区无偿献血者群体 CD36 抗原缺失型表型分析》	18
20. 《人血小板表面 CD36 糖蛋白检测方法建立及初步应用》	18
21. 《Studies on CD36 deficiency in South China: Two cases demonstrating the clinical impact of anti-CD36 antibodies》	19
22. 《CD36 deficiency is frequent and can cause platelet immunization in Africans》	20
23. 《Frequency of platelet-specific antigens among Indonesians》	20
24. 《Frequency of platelet-specific antigens among Chinese in Taiwan》	21
25. 《Incidence of the Nak(a)-negative platelet phenotype in African Americans is similar to that of Asians》	21
26. 《Positive selection of a CD36 nonsense variant in sub-Saharan Africa, but no association with severe malaria phenotypes》	22
27. 《血小板非特异性抗原 CD36 缺失与免疫性血小板减少的相关性研究进展》	22
28. 《CD36基因缺失与同种免疫性血小板减少症关系的研究进展》	23
29. 《CD36抗原缺失与血小板输注无效关系的研究进展》	23
30. 《抗-CD36患者造血干细胞移植前后血小板输注1例》	24
31. 《抗-CD36介导血小板输注无效的实验研究-附4例病例报告》	24
32. 《胎儿血小板抗原引起母亲免疫反应的回顾调查》	25
33. 《CD36抗原缺失与血小板输注》	25
附 1: 人群 CD36 缺失突变频率汇总	27

CD36 血型专刊

(翻译, 编辑: 艾丽萍)

1. 《血小板糖蛋白 4 (CD36) 研究进展》

作者: 赵桐茂

血小板糖蛋白 4 (GPIV) 是血小板表面主要糖蛋白, 是血小板反应 (thrombospondin) 受体, 在细胞分化抗原命名中被称为 CD36 抗原。CD36 蛋白分子携带血小板同种抗原 Nak(a)。缺乏 CD36 抗原的个体可以产生抗 CD36 抗体。CD36 同种抗体与血小板输注无效相关, 可以造成输血相关急性肺损伤 (TRALI), 以及胎儿水肿等疾病。此外 CD36 蛋白在脂肪酸和糖代谢中起重要作用。携带不正常 CD36 基因个体, 与高胆固醇血、外周动脉粥样硬化、动脉高血压、糖尿病、疟疾等疾病相关。现将近年来 CD36 研究进展介绍如下。

1、CD36 基因结构

1993 年 Fernandez-Ruiz 等将 CD36 定位在第 7 号染色体, q11.2 带 (7q11.2) 位置上。1994 年 Armesilla 等证明, CD36 含有 15 个外显子, 跨越 36kb。CD36 基因的转录起始点, 位于 5' 端上游 289 位核苷酸。5' 端含有 TATA 盒以及数个同侧调节区域。5' 非翻译区含有 2 个内含子, 3' 非翻译区含有 1 个内含子。外显子 1, 2, 15, 以及外显子 3 中的最前面 89 个核苷酸是非编码序列。细胞质内和穿越细胞膜区域分子的 N 末端由外显子 3 编码, C 末端由外显子 14 编码。细胞膜外区域由位于中间的 11 个外显子编码。

2、CD36 蛋白分子

血小板糖蛋白 4 (GPIV) 是血小板表面主要糖蛋白, 其他名称有糖蛋白 IIIb (GPIIIB), CD36 抗原, SR-BI, PAS, PAS-4 蛋白, 血小板反应蛋白 (TSP) 受体等。1989 年 Tandon 等分离并鉴定 GPIV 蛋白, 同年 Oquendo 等报告 CD36 的 cDNA 序列, 编码 471 个氨基酸。分子量约 53kDa。由于 CD36 被糖基化, 所以分子量约为 88Kda。CD36 分布在血小板, 红细胞, 单核细胞, 分化的脂肪细胞, 乳腺表皮细胞, 脾脏细胞, 和某些皮肤内皮细胞。

3、CD36 分子生物学功能

CD36 是穿越细胞膜糖蛋白, 属于 B 类清除剂受体 (scavenger receptor class B)。CD36 是血小板和胶原 (collagen) 分子黏附作用受体。CD36 结合许多配体 (ligands), 包括胶原型 I 和型 IV, 血小板反应素, 疟原虫寄生的红细胞, 血小板凝集蛋白 p37, 氧化型低密度脂蛋白, 天然脂蛋白, 氧化型磷脂, 长链脂肪酸等。在没有配体时, 细胞膜上的 CD36 以单体状态存在。但是在血小板反应素

配体存在时，使 CD36 成为二聚体。二聚化作用在 CD36 信号传递中起重要作用。1993 年 Endemann 证明，CD36 是氧化型低密度脂蛋白（LDL）受体。将 CD36 克隆转染到人类肾脏细胞，可特异性地、高亲和力地结合氧化型低密度脂蛋白。1995 年 Nozaki 发现，缺失 CD36 病人的巨嗜细胞结合氧化型低密度脂蛋白的能力下降 40%。TSP-1 和 CD36 分子复合物抑制血管形成，CD36 分子 C 末端基因突变失去此功能。

4、CD36 基因突变和 CD36 缺失型

已检测出 20 多个 CD36 突变基因。CD36 外显子 1, 2 和 15 是非编码区，外显子 3 和 14 分别编码 CD36 蛋白分子的 N 和 C 末端。CD36 基因突变导致产生 CD36 抗原缺失型。基因突变机制包括单核苷酸取代，碱基缺失，碱基插入，以及 mRNA 剪接加工中的外显子跳读作用，使转化产生的成熟 mRNA 缺失 1 个或数个外显子。CD36 基因突变导致产生 CD36 缺失型，首例报告是在一例血小板输注无效病人中发现。CD36 缺失分为 2 种类型：（1）1 型 CD36 缺失个体的血小板和单核细胞表面都不带 CD36 抗原；（2）2 型缺失个体只是血小板不带 CD36 抗原。2 型缺失又被分为 2 个亚类，2a 和 2b。只是血小板缺乏 CD36 为 2a；如果红细胞也缺少 CD36，被分类为 2b。CD36 缺失分子基础如附表所示。不同人种中产生缺失型的机制不尽相同。在非洲主要人种中为 T1264G 碱基取代。在日本人中，约 50% 为 C478T 碱基取代。其他包括 539 缺失 AC；1150 插入 1 个 A；1438—1449 缺失；839—841 缺失 GAG 和插入 AAAAAC 等。

CD36 缺失型健康个体无症状。CD36 缺失可能造成输血后紫癜，输血小板无效等反应。在 827 个健康日本人中，发现 1 型 CD36 缺失占 1%；2 型占 5.8%。在 1127 例法国人中，未见 CD36 缺失。其他调查在 301 例白人中发现 1 例 CD36 缺失，206 例非洲黑人中发现 16 例，148 例加勒比黑人中发现 1 例。250 例黑非洲人中，2.4% 为 CD36 缺失型。中国人群中 CD36 缺失型频率尚未系统调查，但是初步资料显示要高于白人。

5、CD36 同种抗原

1990 年 Tomiyama 在一名输注血小板无效女性患者 S Nak 血清中，检测出一种新的血小板抗体。该抗体与大多数供血者血小板起阳性反应，相应血小板抗原被称为 Nak(a) 抗原。该患者接受输注 HLA 匹配血小板无效，但是可以接受 Nak(a) 抗原阴性的血小板。后来证明 CD36 分子携带血小板同种抗原 Nak(a)，患者 S Nak 是 CD36 缺失型，所以会产生抗 Nak(a) 抗体。该抗体也被称为即 CD36 抗体，抗 GPIV 抗体等，在血小板输注无效中扮演重要角色。Nak(a) 无效型表型，在白人中约占 3%。在非洲人中占 2.5%；在亚洲人中占 5-11%。CD36 在血小板和单核细胞上的表达，可以采用流式细胞仪定量检测。

6、CD36 同种抗体

CD36 抗体可以由输血, 妊娠, 以及造血干细胞移植等免疫作用而产生。但是在未接受输血的男性病人中也发现带有 CD36 抗体, 提示 CD36 也可以以天然抗体形式存在。带有 CD36 抗体的患者可以产生输注血小板无效。血液供者带有的 CD36 抗体, 可以使受血者产生输血相关急性肺损伤 (TRALI)。有病例报告提示 CD36 抗体可以造成胎儿水肿和流产。1 例带有 CD36 抗体患者, 进行自身造血细胞移植获得成功。

7、CD36 基因变异体和疾病相关

使用转基因动物研究发现 CD36 在脂肪酸和糖代谢、心脏疾病中起重要作用。携带不正常 CD36 基因个体与血小板减少症, 高胆固醇血症, 外周动脉粥样硬化, 动脉高血压, 心肌病, 糖尿病, 早老性痴呆等疾病相关。微血管内皮细胞上的 CD36 分子, 是人类疟原虫感染红细胞的受体, 因此 CD36 变异体与感染疟疾相关。

2. 《Identification of the platelet-specific alloantigen, Naka, on platelet membrane glycoprotein IV》

作者: Y Tomiyama, H Take, H Ikeda, T Mitani, T Furubayashi

来源: Blood, 1990, 75 (3): 684-7

《血小板膜糖蛋白IV特异性同种抗原Naka的确定》

摘要:

本文确定一种新的血小板特异性同种抗原, 该抗原Naka (CD36) 首次在HLA匹配的血小板输注无效的患者体内发现。在Naka阳性血小板上, 通过间接免疫沉淀反应, 抗-Naka抗体沉淀出一种单一、放射性标记的血小板膜上蛋白, 该蛋白分子量91Kd。对照放射性Naka阴性的血小板, 没有蛋白被沉淀。分析方法使用SDS-PAGE和兔抗糖蛋白 (GP) IV, 结果证明新蛋白与GPIV (或GP3b) 一致, 进一步在点免疫实验中, 抗-Naka与纯化的GPIV结合。结果证明充分证据说明Naka同种抗原存在于GPIV上, 上述结果同时说明, 有时抗GPIV抗体在血小板输注无效性中起着重要的作用。

3. 《Molecular basis of human CD36 gene mutations》

作者: Rać ME, K Safranow, W Poncyljusz

来源: Molecular Medicine, 2007, 13 (5-6): 288

《人类 CD36 基因突变的分子生物学基础》

人类CD36 基因外显子突变类型（标红部分）：

Exon number	Next intron length	mRNA nucleotides ^a	Amino acids encoded	Change in nucleotide sequence ^b
1	7341 (43708) ^c	-289 to -184 (-356 to -184) ^c	None	del exons 1-3
2	470	-183 to -90	None	
3	9679	-89 to +120	1-40	
4	4362	121-281	41-94	
5	1779	282-429	94-143	
6	1236	430-609	144-203	C268T
7	1945	610-701	204-234	319-324delGCTGAG 329-330del AC G367A C380T T411C
8	3463	702-748	234-250	560insT
9	954	749-818	250-273	619-624del ACTGCA/ins AAAAC 691-696del AAAGGT
10	757	819-1006	273-336	
11	729	1007-1125	336-375	845-849del ACGTT 949insA T975G
12	511	1126-1199	376-400	T1079G
13	573	1200-1254	400-418	Del tttagAT 1140-1146delTTACAA/insCCAAA G1150C + 1155delA
14	2236 ^d	1255-1688 (1255-1419) ^d	419-472	del tattacagAG dupl. 1204-1246 1218-1224delGAGGAAC 1228-1239delATTGTGCCTATT A1237C
15 ^d	—	1420-2044 ^d	None	

4. 《广州地区无偿献血者 CD36 基因突变的频率调查》

作者：王嘉励，叶欣，丁浩强，夏文杰，邵媛，陈扬凯，徐秀章，邓晶

广州血液中心输血研究所

来源：中国免疫学杂志 2011 年第 27 卷

摘要： **目的** 本研究旨在调查广州地区无偿献血者中 CD36 基因的突变频率，填补国内 CD36 抗原缺失相关的基因突变空白。 **方法** 收集 200 份健康无偿献血员的血液标本，通过 PCR-SSP 的方法检测广州地区 CD36 抗原缺失相关的基因突变频率，统计分析并对比国外报道。 **结果** 在 200 份血液标本中，一共检测出 10 个样本产生 CD36 的基因突变，突变类型、例数和频率分别为：C268T，1 例，0.5%；329-330delAC，6 例，3.0%；A1237C，3 例，1.5%。 **结论** 本课题首次利用 PCR-SSP 方法检测广州地区无偿献血者 CD36 基因的突变频率，发现主要突变类型为 329-330delAC，其次是 A1237C，这

与国外报道的主要突变类型 C268T, 329-330delAC 和 949insA 有所不同。

5. 《广州地区无偿献血者中血小板 CD36 表达的筛查》

作者：王嘉励，叶欣，罗广平，邓晶，丁浩强，夏文杰，邵媛，陈扬凯，徐秀章

广州血液中心输血研究所

来源：广州医药 2011 年第 42 卷第 4 期

摘要： **目的** 对广州地区无偿献血血小板供者群体进行血小板上 CD36 抗原缺失型筛查，并统计缺失频率。**方法** 对 2011 年 2-5 月来我血液中心捐献机采血小板的 249 位献血者标本，应用流式细胞技术检测血小板上 CD36 抗原的表达。**结果** 在 249 位献血者中，共检出 7 例 CD36 抗原在血小板上表达缺失，频率为 2.81%，且与血型无明显关联。**结论** 广州地区捐献血小板群体中存在血小板上 CD36 抗原缺失型个体，其频率略低于亚洲其它地区人群的报道。

6. 《辽宁地区血小板供者 CD36 基因多态性调查》

作者：林凤秋，李晓丰，李剑平

辽宁省血液中心

来源：中国输血杂志 2012 年第 25 卷增刊

摘要： **目的** 调查辽宁地区血小板供者 CD36 基因变异状况，了解该基因多态性的分布特点，为血小板输注无效等疾病的研究奠定基础。**方法** 收集 270 例辽宁地区健康无偿献血者的血液标本，采用 PCR-SBT 法对这些样本进行 CD36 基因（外显子 3-14）检测，分析基因突变类型和频率，并与国内外其他人群进行比较。**结果** 在 270 例血液标本中，244 例标本 CD36 基因正常，26 例标本发生 17 种类型的 CD36 基因突变，其中 329-330 AC del 突变、T 411 C 突变和 1228 ATTGTGCCTATTdel 突变各 3 例，C 268 T 突变、G 287 C 突变和 T 538 C 突变各 2 例，其他类型的突变各 1 例。**结论** 17 种类型的突变中有 7 种已见文献报道，未发现文献报道的 10 种突变类型中 3 种为能引起 CD36 抗原失活的插入/缺失型突变；6 种是引起氨基酸置换的点突变，是否导致抗原失活还有待进一步研究；另一种则是不引起氨基酸置换的无义突变。26 例发生突变的标本中只有 1 人同时发生 2 种突变，其他都是单等位基因突变。通过调查 270 例辽宁地区健康无偿献血者的 CD36 基因突变状况发现，本地区人群的 CD36 基因多态性丰富，且与中国南方地区及国外报道的主要突变类型存在差异。

7. 《肇庆地区汉族人群 CD36 基因突变状况的初步调查》

作者： 刘凌，梁月雄，叶刚强等

来源： 广东医学 2012 年 5 月 第 33 卷第 9 期

摘要:目的 调查肇庆地区汉族人群 CD36 基因突变状况。方法 从 100 份 EDTA 抗凝全血中提取 DNA 标本,采用 PCR-SSP 方法分别检测其 CD36 基因突变类型。结果 95 例标本 CD36 基因无异常,5 例(5%)标本检测出可致 CD36 抗原缺失的基因突变,其中 3 例在外显子 4 第 329 核苷酸位置发生 G→C 突变,2 例在外显子 2 第 268 核苷酸位置发生 C→T 突变,并且 1 例标本同时存在上述 2 种突变。**结论** 初步得出肇庆地区汉族人群 CD36 基因突变位点和频率(5%),对探讨 CD36 基因突变导致血小板 CD36 抗原缺失而引起的同种异体免疫性疾病有重要的诊断意义,对开展临床血小板同型输血具有指导意义。

8. 《人CD36抗原缺失的基因检测及临床意义》

作者： 宋伶俐

来源： 硕士学位论文

研究背景与目的: 血小板减少除了原发性减少外,还是许多疾病的继发现状,在临床上能引起严重不良后果。近年来,由于输血技术的发展,临床上机采血小板输注已经成为治疗血小板减少的重要手段之一。然而随着输注次数的增加,一些慢性长期输注的病人出现了血小板输注无效的现象,血小板价格昂贵,1U血小板的价格1千多元,现今都是无偿献血,血液资源紧张缺乏,所以血小板输注无效不但给患者造成巨大的经济负担,也使得血液资源产生极大的浪费,故血小板输注无效成为临床上非常棘手的问题,引起了输血界的广泛关注。血小板输注无效的原因分为非免疫因素和免疫因素,近年来,免疫因素中的CD36抗原缺失所引起的输注后并发症成为研究热点。国外相继报道了CD36抗原缺失率,引起抗原缺失的基因突变,引起血小板输注无效的病例,但国内均未有报道,为血小板研究的空白领域。针对这一情况我们检测了CD36抗原缺失的基因突变点,统计了抗原缺失率,研究血小板减少是否能影响CD36抗原的表达,并推测了CD36抗原缺失和血小板输注无效之间的关系,填补了国内空白。期望CD36抗原的检测能成为输血实验室的常规检测项目,从而减少血小板输注后并发症的发生。

方法: 研究标本来自于吉林大学中日联谊医院2009年3月-2010年9月期间门诊及住院的患者,患者数为141例,患者症状为血小板严重减少,计数小于 $50 \times 10^9/L$,均输注了血小板,其中40例为输注2次以上,101例为输注1次。300例健康者标本为我院体检正常者。主要研究方法:(1)基因组DNA提取(2)PCR-SSP方法检测CD36基因突变,通过琼脂糖凝胶电泳方法筛选出CD36基因突变阳性患者(3)分

析及比较血小板减少的患者和正常人之间CD36抗原缺失的差异(4)采用固相凝集法检测了输注2次以上血小板患者的血小板抗体,推测了CD36抗原缺失和血小板输注无效的关系。

结果: 300例健康献血者中, 19人有4种基因突变: 267位点处C-T、329位点处GC的缺失、560位点处T的插入、1079位点处T-G。在141份血小板减少患者标本中, 9例有同样的4种突变。

300份健康献血者中, 267位点处C-T的突变有3人, 占突变率的15.8%; 329位点处GC缺失的突变有10人, 占52.6%; 在560位点处T的插入的突变有1人, 占5.3%; 在1079位点处T-G的突变有5人占26.3%。

在141名血小板减少的患者标本中, 在267位点处C-T的突变有2人, 占22.2%; 在329位点处GC的缺失的突变有3人, 占33.3%; 在560位点处T的插入的突变有3人, 占33.3%; 在1079位点处T-G的突变有1人, 占11.1%。在141例血小板减少的患者标本中有9例可能存在CD36II类型的基因缺失。

健康者和病人两组人群中均检测出了同样的4种突变, 就两组人群构成比进行了对比, 对比结果 $P>0.05$, 两组人群的构成比上无差异。

对141例血小板减少患者标本的人进行了血小板抗体(包括HLA和HPA)检测。101例输注过1次血小板, 其中有4人出现CD36抗原缺失。40人输注2次以上的血小板, 根据血小板输注无效的判断标准, 有25人为输注有效, 无CD36抗原缺失, HLA/HPA阴性; 有15人发生输注无效的现象, 非免疫因素为7人, HLA/HPA阳性为3人, HLA/HPA阳性, 同时CD36抗原缺失为2人, 单独CD36抗原缺失的有3人。由此结果观察, 我们有理由怀疑, CD36抗原缺失能够引起血小板输注无效, 但还需其他证据和大量实验数据。

结论

(1) 本研究的人群中CD36抗原缺失率为6.3%。

(2) 引起CD36抗原缺失的基因突变有: 267位点处C-T、329位点处GC的缺失、560位点处T的插入、1079位点处T-G。

(3) 在我们的研究中267位点处的基因突变不是导致CD36抗原缺失的最重要原因, 329位点处GC的缺失是导致CD36抗原缺失更为重要的原因。560位点处T的插入和1079位点处T-G在我们所检测的标本中是存在的。这四种基因突变和国外部分相同, 说明各个种族人群中都存在着区别。

(4) 血小板减少不能影响CD36抗原的表达, 和CD36抗原缺失无关系, CD36抗原缺失主要是由基因突变引起的, 通过免疫作用影响血小板输注后的效果。

(5) CD36抗原缺失可能与血小板输注无效相关, 期望将来成为血小板输注前的检查, 从而做血小板匹配输注, 提高输注疗效。

9. 《Incidence and molecular basis of CD36 deficiency in Shanghai population》

作者: Li R1, Qiao Z, Ling B, Lu P, Zhu Z.

来源: Transfusion. 2015 Mar; 55(3): 666-73

《上海人群 CD36 缺失频率及分子基础》

摘要: **背景** CD36 是一种多功能膜上受体, 在多种细胞上均有表达。缺乏血小板 CD36 会产生针对 CD36 抗原的同种抗体导致临床上几种疾病, 本文旨在调查上海人群 CD36 缺失频率及分子生物学基础。**材料及方法** 全血样本来源于健康献血员, 采用流式细胞分析血小板及单核细胞上 CD36 缺失的类型。DNA 提取后, 对 CD36 基因的 3-14 外显子及相关的部分内含子进行扩增, 进行直接 DNA 测序及序列对比。对于突变类型的样本, 进行克隆测序。**结果** 1022 名献血者中有 22 名 CD36 抗原表达缺失, 并且还包括 2 名在单核细胞和血小板上均缺失的类型。结果证实 CD36 I 型缺失的频率 (在血小板和单核细胞上均缺失) 和 II 型缺失的频率 (仅在血小板上缺失) 分别为 0.2% 和 2.0%, 测序结果有 9 种不同的突变类型, 其中包括 6 种尚未报道的突变形式, 在该研究中最常见的突变类型是 329-330delAC、1228-1239delATTGTGCCTATT。**结论** 本文研究发现, CD36 缺失频率在中国人群中要低于其他亚洲国家。几种新的突变类型说明 CD36 基因在上海人群中具有多态性。

本文报道的抗原缺失型 (I 型与 II 型) 与基因突变位点对比表 (标红部分)

Subject	Age/sex	CD36 PLT/monocytes	Type	Mutations*	Change in amino acid	Reference(s)
1	24/female	-/-	I	329-330del AC	Frameshift at AA 110	Kashiwagi et al. ¹⁶
2	28/male	-/+	II			
3	34/female	-/+	II			
4	23/female	-/+	II	329-330del AC	Frameshift at AA 110	Kashiwagi et al. ¹⁶
5	25/male	-/+	II			
6	31/male	-/+	II	1228-1239delATTGTGCCTATT	Deletion of Ile-Val-Pro-Ile	Kashiwagi et al., ¹⁷ Tanaka et al. ¹⁹
7	45/male	-/+	II	329-330del AC	Frameshift at AA 110	Kashiwagi et al. ¹⁶
8	49/female	-/+	II	1228-1239delATTGTGCCTATT	Deletion of Ile-Val-Pro-Ile	Kashiwagi et al., ¹⁷ Tanaka et al. ¹⁹
9	58/male	-/+	II	329-330del AC	Frameshift at AA 110	Kashiwagi et al. ¹⁶
10	33/female	-/+	II	1156C>T	Arg386Trp	Xu et al. ¹⁸
11	44/male	-/+	II	1344insTCTT	Frameshift at AA 448	This study
12	23/female	-/+	II			
13	26/male	-/+	II			
14	30/female	-/-	I	371C>T; 1008G>T	Pro124Leu; Gly336Gly	This study
15	26/female	-/+	II	1228-1239delATTGTGCCTATT	Deletion of Ile-Val-Pro-Ile	Kashiwagi et al., ¹⁷ Tanaka et al. ¹⁹
16	23/male	-/+	II	14G>A; 1226A>G	Arg5Gln; Tyr409Cys	This study
17	27/female	-/+	II			
18	70/female	-/+	II	1228-1239delATTGTGCCTATT	Deletion of Ile-Val-Pro-Ile	Kashiwagi et al., ¹⁷ Tanaka et al. ¹⁹
19	31/female	-/+	II			
20	31/male	-/+	II	1163A>T	Gln388Leu	This study
21	37/male	-/+	II			
22	24/male	-/+	II			

* GenBank NM 001001548; the first mRNA nucleotide encoding CD36 protein is +.

本文以前已有报道的35种导致CD36缺失突变类型（标红部分）

Exon number	mRNA nucleotides*	Change in nucleotide sequence	Change in amino acid sequence
1	-356 to -184	del Exon1	No expression of CD36 protein
2	-183 to -90	del Exon2	No expression of CD36 protein
3	-89 to 120	14G>A	Arg5Gln
		del Exon3	No expression of CD36 protein
4	121 to 281	268C>T	Pro90Ser
		121-126delGCAAGTT	Unknown
		220C>T	Gln74Term
5	282 to 429	319-324delGCTGAG	In-frame delAA 107-108
		329-330delAC	Frameshift at 110
		367G>A	Glu123Lys
		371C>T	Pro124Leu
		411T>C	Ala137Val
		380C>T	Ser127Leu
6	430 to 609	560insT	Frameshift at AA187
7	610 to 701	619-624del ACTGCA/ins AAAAC	Frameshift at AA 207
		691-696delAAAGGT	In-frame del AA 231-232
8	702 to 748	None	
9	749 to 818	760T>C	Phe254Leu
10	819 to 1006	845-849delACGTT	Frameshift at AA282
		949insA	Frameshift at AA 317
		975T>G	Tyr325Term
11	1007 to 1125	1079T>G	Leu360Term
		1226A>G	Tyr409Cys
12	1126 to 1199	Del TTTAGAT	Skipping Exon 12
		1140-1146del/TTTACAA/insCCAAA	Frameshift at AA 380
		1150G>C	Ala383Pro
		1155delA	Frameshift atAA385
		1163C>T	Gln388Leu
		1156C>T	Arg386Trp
13	1200 to 1254	Del TATTACAGAG	Skipping exon 13
		Dupl. 1204-1246	Frameshift at AA 416
		1218-1224del GAGGAAC	Frameshift at AA 406
		1228-1239del ATTGTGCCTATT	Del Ile-Val-Pro-Ile
14	1255 to 1419	1237A>C	Ile413Ile
		1344insTCTT	Frameshift at AA 448
15	1420 to 2044		

10. 《血小板输注无效患者CD36基因突变的研究》

作者：周映君

来源：硕士学位论文

目的：血小板输注是临床预防出血不可替代的措施。目前，血小板输注无效是临床输血中最为棘手的问题，感染、发烧、脾大等非免疫因素和HLA抗体、HPA抗体、CD36抗体等免疫因素都可引起血小板输注无效。非特异性膜糖蛋白C36不仅在炎症、糖尿病、动脉粥样硬化、血栓等生理病理过程中发挥作用，血小板C36抗原缺失可能导致血小板输注无效。本研究通过探索C36基因突变在血小板输注无效中的作用，以及CD36基因突变与民族、性别和血型的相关性，为CD36抗体导致血小板输注无效提供临床依据。

方法：收集从2014年10月至2015年8月于广西医科大学第一附属医院就医的103例血小板输注无效患者和230例健康体检者(对照组)，并收集病例组民族、血型等临床资料。采用ELISA方法检测103例血小板

输注无效患者的血小板抗体，且通过PCR-SSP技术检测CD36基因的C268T、329-330delAC、A1237C三个基因位点突变情况，用SPSS16.0软件统计分析病例组和对照组之间的差异，探讨CD36基因突变与血小板输注无效的关系，深入研究CD36基因突变与性别、民族、血型等的关系。

结果：（1）103例血小板输注无效患者进行血小板抗体检测，检测出15例患者体内存在血小板抗体，其中HLA抗体12例，HPA抗体1例，HLA和HPA抗体1例，CD36抗体1例。（2）血小板输注无效主要由非免疫因素引起的，血小板抗体的产生与患者的性别、年龄、民族、血型无关，与血小板输注次数、输血量、疾病类型有关。（3）230例健康体检者中，9人存在CD36基因突变，突变类型为8例329-330delAC突变和1例C268T突变，突变率为3.91% $F(9/230)$ 。103例血小板输注无效患者中，10例患者存在CD36基因突变，突变类型均为329-330delAC突变，突变率为9.71%(10/103)。两组间的突变率存在差异，差异具有统计学意义($P<0.05$)，两组基因突变类型一致。（4）血小板输注无效患者CD36基因突变与患者的性别、民族、血型、血小板输注次数无关。

结论：（1）.血小板输注无效患者免疫因素以HLA抗体为主，血小板抗体阳性率与性别、年龄、血型等无关，与血小板输注次数、输血量、疾病类型相关。（2）临床上CD36基因突变与血小板输注无效相关，发生血小板输注无效时应警惕是否由CD36抗体引起的。国内CD36基因突变以329delAC突变为主，其次是C268T突变。

11. 《Variants of CD36 gene and their association with CD36 protein expression in platelets》

作者： Xu X, Liu Y1, Hong X, Chen S, Ma K, Lan X

浙江省血液中心

来源： 《Blood Transfus》 , 2014 , 12 (4) :557-564

《血小板 CD36 基因突变与蛋白表达关系》

摘要：背景 血小板上 CD36 抗原的表达水平与 CD36 基因多态性的关系需要探讨，本文我们调查中国汉族人群 CD36 基因多态性与血小板上 CD36 抗原表达水平的关系。**材料与方法** 477 例样本通过测序方法检测 CD36 的 2-14 外显子，其中 192 例样本通过流式方法检测 CD36 抗原表达水平，基因分型与表型的关系进行分析。**结果** 一共检测到 22 种 CD36 变异体，其中 5 种是（111A>T，681C>A，1172-1183del12b，1236 delT 和 1395A>C）新的 CD36 基因变异类型，还有 9 种能在单核苷酸数据库(dbSNP)中找到但是没有在 CD36 缺失人群中得到证实。2 种变异体(329-332 delAC 和 1228-1239 del12bp)在中国人群中是最常见的突变类型。在 192 例样本中发现 7 例 II 型 CD36 缺失（3.6%）。

CD36 基因变异或野生型均显示 CD36 抗原阴性、低层次和高层次的血小板 CD36 表达模式。在 5'-UTR nt-132A>C 多态性的频率在中国人口相对较高(0.3516)，与野生型相比，nt-132A>C 的个体 CD36 的表达量更低。**结论** 本文中国人群中 CD36 基因变异体分布与之前的报道是有差异的。血小板 CD36 抗原表达水平可能不是直接由 CD36 的编码区的基因型决定的，II 型 CD36 缺失的分子基础可能源于编码区和潜在的 5'-UTR 的顺式调控元件的联合作用的影响。

本文检测的 22 种 CD36 基因突变类型 (标红部分)

Location	mRNA ⁵	Amino acid position	Nucleotide change	Amino acid change	N.
Exon 3	-89 to +120	1-40	14 G>T	Arg5Leu	1
			*111 A>T	Thr37Thr	1
Exon 4	121-281	41-94	268 C>T	Pro90Ser	1
Exon 5	282-429	94-143	287 G>C	Arg96Pro	2
			329-332 delAC	frameshift at AA 110	13
			410 T>C	Val137Ala	2
Exon 6	430-609	144-203	538 T>C	Trp180Arg	3
Exon 7	610-701	204-234	*681 C>A	Ile227Ile	1
Exon 10	819-1006	273-336	944-949 insA	frameshift at AA 317	1
Exon 12	1126-1199	376-400	1156 C>T	Arg386Trp	2
			1157 G>A	Arg386Gln	1
			1163 A>T	Gln388Leu	2
			*1172-1,183 delTATTGGTCAAGC	Deletion of Leu-leu-Val-Lys at AA 391-394	1
			1204-1246 43bp dupl	frameshift at AA 416	1
Exon 13	1200-1254	400-418	*1236 delT	frameshift at AA 412	3
			1228-1239 delATTGTGCCTATT	Deletion of Ile-Val-Pro-Ile at AA 410-413	5
			1343-1344 insTCTT	frameshift at AA 446	1
Exon 14	1255-1419	419-472	*1395 A>C	Ala465Ala	1
			1404 G>A	Ser468Ser	1
			1409 C>T	Thr470Ile	2

CD36 表达与基因关系

CD36 表达	野生型 (人)	基因突变型 (人)	
阴性 (II 型)	4	3 (329-332 delAC、538 T>C、1236 delT 各 1 例)	
弱表达	50	9 (4 例 329-332 delAC、2 例 538 T>C、1 例 410 T>C、1 例 1163 A>T、1 例 1236 delT)	
高表达	122	4 (2 例 329-332 delAC、1 例 944-949 insA、1 例 1228-1239 del12bp)	
总计	176	16	P<0.0001

12. 《南宁地区血小板输注无效患者血小板同种抗体检测及特异性分析》

作者：周燕，李丽兰，钟周琳，刘金莲，申卫东，吴国光

来源：临床输血与检验 2015 年 4 月第 17 卷第 2 期

摘要：**目的** 分析血小板输注无效（PTR）患者血小板同种抗体的特异性，以便更好的为临床服务。**方法** 检测并鉴定 72 例 PTR 患者血小板同种抗体的特异性；采用流式细胞术（FCM）对其中 4 例患者进行血小板、单核细胞膜上的 CD36 抗原检测；基因测序法对上述 4 例患者进行 CD36 抗原缺失分型。**结果** 72 例 PTR 患者中有 22 例产生血小板同种抗体，其中 18 例为抗 HLA 抗体，3 例为抗 CD36 抗体，1 例为抗 CD36 及抗 HLA 抗体并存；4 例含抗 CD36 抗体的患者经证实均为 I 型 CD36 缺失个体，基因检测也证实为 CD36 基因突变所致的 CD36 抗原缺失。**结论** PTR 患者血小板同种抗体以抗 HLA 多见，其次为抗 CD36；应对 CD36 抗原给予足够重视。

表 1 血小板抗体特异性结果

抗体特异性	例数	阳性率(%)
抗-HLA	18	25.00
抗-CD36	3	4.17
抗-CD36+抗-HLA	1	1.39
合计	22	30.56

基因测序结果：根据基因测序结果分析，病例 1 为 380C>T 杂合突变，病例 2 和 4 为 329-330delAC 杂合突变，病例 3 为 1156C>T 杂合突变所致的 CD36 缺失个体。在本研究中，我们检测到 4 例 CD36 抗体导致的 PTR，并且通过 FCM 技术证实该 4 例患者血小板、单核细胞上均无 CD36 抗原表达，即为 I 型 CD36 缺失者。**讨论** 结合我们在短时间内连续检测到 4 例抗 CD36 抗体介导的血小板输注无效，提示 CD36 抗原对于南宁地区人群而言，是一个很重要的、能导致血小板同种免疫反应的特色抗原，其重要性可能更胜于 HPA 抗原，应当引起重视。鉴于 CD36 的重要性，我们建议有条件的输血实验室应开展 CD36 抗原检测，对血小板减少的患者进行配合性输注，从而使血小板输注无效、胎/婴同种免疫血小板减少症、输血后紫癜等并发症的发生率降低，使需要血小板输血治疗的患者达到最大的疗效，将输血风险降到最低，为患者带来福音。

13. 《Diverse CD36 expression among Japanese population: defective CD36 mutations cause platelet and monocyte CD36 reductions in not only deficient but also normal phenotype subjects》

作者: Masuda Y, Tamura S, Matsuno K, Nagasawa A

来源: Thromb Res, 2015 May; 135(5):951-7

《日本人群 CD36 表达差异: CD36 缺失突变点会引起正常表型人群血小板和单核细胞 CD36 表达降低》

摘要: **背景** CD36 是一种在人类不同细胞(包括血小板和单核细胞)上表达的多功能糖蛋白。在日本人群中造成 CD36 缺失的 5 个重要基因突变位点是(C268T, 949insA, 329-339del, 1228-1239del 和 629-631del/insAAAAC)。之前有研究报道血小板 CD36 在正常表型人群中的表达是有差异的。本文为了更深入了解 CD36 表达,我们调查了日本 CD36 缺失人群血小板和单核细胞上 CD36 表达水平。**材料和方法** 135 名健康献血员,通过流式细胞分析 CD36 在血小板和单核细胞上的表达水平,Real-time PCR, PCR-RFLP 和 PCR-SSP 法检测变异基因型。**结果** 本文中,我们检测到 2 例(1.5%)I 型 CD36 缺失和 9 例(6.7%)II 型 CD36 缺失。在正常表型的人群中,CD36 的表达水平是从 1259-11002 分子/血小板和 211-5150 分子/单核细胞。基因分型实验证明缺失型杂合子存在 12.9%正常人群和 66.7%II 型缺失人群中,这些杂合突变同样导致血小板和单核细胞上 CD36 表达量降低。**结论** CD36 突变的杂合子是造成正常人群血小板和单核细胞上 CD36 表达量有差异的主要因素。

14. 《Association of the Pro90Ser CD36 mutation with elevated free fatty acid concentrations but not with insulin resistance syndrome in Japanese》

作者: S Kajihara, A Hisatomi, Y Ogawa, T Yasutake, T Yoshimura

来源: Clinica Chimica Acta, 2001, 314 (2): 125-130

《日本Pro90Ser (C268T) 突变与游离脂肪酸浓度的提高有关但与胰岛素耐受症无关》

摘要：背景：Pro90Ser（C268T）突变的 CD36 缺失作为一种潜在因素影响小鼠的多种病症，比如胰岛素耐受，原发性高血压中脂肪酸及血脂的代谢缺陷等。因此，CD36 有可能涉及到人类胰岛素耐受和高血脂的发病机理。方法：本文选取 831 名健康成人作为研究对象。检测发现 780 例是 Pro90 的纯合子，CD36 基因编码的产物。但是 51 例是 CD36 突变型（2 例 Ser90 纯合子和 49 例 Ser90 杂合子），这是日本人群 CD36 缺失最主要的突变型。结果：在胰岛素耐受参数方面，从 780 名 Pro90 纯合人群中随机挑选的 91 例 CD36 正常人（45 名男性和 46 名女性）和 51 名（29 名男性和 22 名女性）CD36 缺失的人（Ser90 杂合和 Ser90 纯合）质检没有差异，参数包括身高体重指数（BMI）、高密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇、甘油三酯、胰岛素和胰岛素耐受指数（HOMA IR）和血压。但是游离脂肪酸浓度在 Ser90 中要比对照比高。结论：在日本，CD36Pro90Ser（C268T）突变在胰岛素耐受方面可能不起作用但是与游离脂肪酸的高浓度有关系。

15. 《广西地区汉、壮和瑶族人群 CD36 缺失结构实验分析和特征研究》

作者：钟周琳 申卫东 周燕 刘金莲 黎海燕 卢芳 吴国光

南宁输血医学研究所

来源：中国输血杂志 2014 年 1 月第 27 卷第 1 期

摘要：目的 建立 CD36 缺失结构的试验鉴定方法，调查广西地区汉、壮、瑶族人群 CD36 缺失频率及分布特征。方法 建立血小板流式细胞荧光免疫检测试验（PIFT-FC）对广西地区 4621 名无血缘关系的汉、壮、瑶等民族献血者血小板 CD36 的表达作筛查，以血小板抗原单克隆抗体特异性免疫固定试验（MAIPA）对初筛 CD36 缺失者复检，以单核细胞流式细胞荧光免疫检测试验（MIFT.FC）检测 CD36 缺失者的单核细胞 CD36 的表达，对 CD36 缺失型个体作缺失型的亚型分型及 CD36 缺失结构的研究。结果 PIFT-FC 和 MAIPA 筛查出广西汉、壮、瑶族个体 CD36 的总体缺失率是 4.13%（191/4621），其中汉族人群的缺失率为 3.59%（109/3036）、壮族为 5.76%（80/1389）、瑶族为 2.38%（2/84）。对其中 117 名 CD36 缺失个体分型检测：I 型 CD36 缺失的总体比例为 41.03%（48/117），分别是汉族人群 39.19%（29/74）、壮族 43.90%（18/41）、瑶族 50%（1/2）；II 型 CD36 缺失的总体比例 58.97%（69/117），分别是汉族人群 60.81%（45/74）、壮族 56.10%（23/41）、瑶族 50%（1/2）。结论 成功建立 PIFT-FC、MAIPA 和 MIFT-FC 试验；广西汉、壮、瑶族人群间的 CD36 缺失结构有差异，壮族人群 CD36 缺失率较高，显示出其民族特征。

16. 《江苏地区汉族人群血小板 CD36 抗原缺失型表型分析》

作者： 陈青，段志敏，蔡莉，陈蓉，肖建宇，黄成垠，庄云龙

来源： 中国医药生物技术 2016 年 2 月第 11 卷第 1 期

摘要： **目的** 探索江苏地区汉族人群血小板表面 CD36 抗原缺失型表型的多态性。**方法** 应用流式细胞技术检测江苏地区 140 位献血者血小板表面 CD36 抗原的表达，以及对血小板表面 CD36 抗原缺失的标本，进一步检测其单核细胞表面 CD36 的表达。**结果** 140 名献血者中，血小板表面 CD36 抗原表达缺失的有 4 例，缺失型频率为 2.86%，其中 I 型缺失占 0.71% (1/140)，II 型缺失占 2.14% (3/140)。**结论** 江苏地区汉族人群中，CD36 抗原表型具有多态性，血小板表面 CD36 抗原缺失型个体的频率略低于亚洲其他国家人群；其中 CD36 抗原 II 型缺失比例高于 I 型缺失。

17. 《江苏地区汉族人群血小板 CD36 抗原表达差异研究》

作者： 庄云龙，段志敏，陈蓉，蔡莉，肖建宇，黄成垠，李岷，陈青

来源： 中国输血杂志 2017 年 1 月第 30 卷第 1 期

摘要： **目的** 了解江苏地区汉族人群血小板上 CD36 抗原表达的差异。**方法** 应用流式细胞技术检测江苏地区 140 位汉族献血者血小板上 CD36 抗原的表达，并分析其表达量。**结果** 本组江苏汉族献血者中，血小板上 CD36 抗原表达缺失型占比 2.86% (4 /140) ；非缺失型占比 97.14% (136 /140)，其中低表达 29 例、中表达 93 例，高表达 14 例，三者的平均荧光强度(MFI) 分别为 $1\,821.4 \pm 21.8$ vs $3\,920.4 \pm 10.0$ vs $8\,787.4 \pm 63.7$ ($P < 0.05$) 。在 CD36 抗原表达的非缺失型中，男性 127 例、女性 9 例，其血小板上 CD36 抗原的 MFI 分别为 $3\,678.36 \pm 13.5$ vs $5\,296.0 \pm 314.4$ 。**结论** 江苏地区汉族人群血小板 CD36 抗原表达具有多样性。

18. 《深圳地区 CD36 缺失型抗原和 CD36 抗体的初步研究》

作者： 李大成，蓝欲晓，鲍自谦，孙革，钟福玲，苏宇清

深圳市血液中心

来源： 中国输血杂志 2010 年第 23 卷增刊

摘要： **目的** 对深圳地区的无偿机采血小板供者进行 CD36 缺失型调查，并对临床患者进行 CD36 抗体筛查。**方法** CD36 单克隆抗体免疫荧光标记流式细胞技术用于分析 CD36 抗原缺失型。血小板抗原捕获酶免试剂盒 PAKPLUS 用于筛查患者血浆中的血小板抗体，包括 HPA 抗体、HLA-I 抗体和血小板膜糖蛋白（简称 GP，包括 GP IIb /IIIa、I b /VIII、I a /II a) 和 CD 36 抗体。**结果** 1) 在 408 位献血

者，检出 13 位 CD36 抗原缺失型个体，群体频率为 3.19%，其中 1 例为 I 型，占 0.25%。经 χ^2 检验，ABO 血型间的 CD 36 缺失型频率无显著性差异。2) 在 148 例患者标本中，检出血小板抗体阳性标本 78 例，其中 15 例标本中有 CD36 抗体活性，占 19.23%(15/78)，包括：1 例 CD 36 + GPIa /II a、12 例 CD36 + G P +HLA-I 抗体、2 例 CD36 + HLA-I 抗体。对后期的 CD36 抗体阳性病例，1 例患者被鉴定为 I 型 CD36 缺失。结论 国外报道 CD36 缺失型人群频率有显著的种族差异，在黄种人和黑人中，CD36 缺失型频率为 3%-11%，在高加索人群中小于 0.3%，CD36 分子的同簇免疫反应可以引起 PTR、NAIT、PTP、胎儿水肿和被动性血小板输注无效等不良反应，也发现有 CD36 自身抗体存在于部分慢性 ITP、TTP 和 SLE 患者的血液中。CD36 缺失及其同簇免疫的研究在中国未见正式报道，本研究调查的人群频率、CD36 同簇免疫和自身免疫的初步结果与国外报道相近，提示了研究中国人群 CD36 缺失及其同簇免疫的必要性。

19. 《深圳地区无偿献血者群体 CD36 抗原缺失型表型分析》

作者：李大成，蓝欲晓，鲍自谦，孙革，钟福玲，苏宇清

深圳市血液中心；深圳市输血医学研究所

来源：中国输血杂志 2012 年 4 月第 25 卷第 4 期

摘要： **目的** 分析深圳地区无偿献血者群体 CD36 抗原缺失型的筛查和表型情况。**方法** 应用单克隆抗体和流式细胞技术在 327 名献血者中检测 CD36 抗原缺失型个体，应用血小板单克隆抗体捕获酶联免疫技术和流式细胞术筛查献血者血浆中的血小板抗体。**结果** 此次筛查得到的深圳献血者的 CD36 抗原缺失型频率为 3.06%(10/327)，其中 I 型占 0.31%(1/327)，II 型占 2.75%(9/327)；在 3 名女性 CD36 抗原缺失型献血者的血浆中，均未检出血小板反应性抗体，包括抗-CD36。**结论** 深圳地区献血者群体中存在 CD36 抗原缺失型个体，其频率与亚洲其他地区人群的频率相当；对 CD36 的同簇免疫应该予以重视。**讨论** 在中国人群中开展 CD36 缺失型的群体基因突变频率调查和遗传背景分析，探讨对 CD36 同簇免疫相关 NITP、PTP 和 PTR 等疾病的发生率、严重性和临床意义。

20. 《人血小板表面CD36糖蛋白检测方法建立及初步应用》

作者：刘瑛，许先国，蓝小飞，马开荣，陈舒，洪小珍，何吉，朱发明，吕杭军

来源：Blood Transfus 2011; 9:301-5

摘要： 个体血小板表面 CD36 抗原缺乏在随机输注时有产生抗-CD36 免疫反应的风险，是血小板输注无效的原因之一。本研究应用流式细胞术检测杭州地区单采血小板供者的血小板表面 CD36 抗原表达

情况，并分析个体血小板上 CD36 缺失表型的频率。留取献血者新鲜抗凝血样，经离心获取富血小板血浆，洗涤并调整血小板计数至 1×10^6 。采用 CD36-FITC、CD41-PE 单克隆抗体和血小板孵育反应，然后用流式细胞仪检测和分析血小板表面糖蛋白 CD36 抗原表达情况。对于血小板表面 CD36 抗原阴性的标本，进一步筛查其单核细胞表面 CD36 的表达情况。结果表明：192 例无偿献血者筛查出 7 例血小板表面 CD36 抗原阴性，CD36 缺失型频率为 3.6%，均为 II 型缺失。人群中个体 CD36 抗原表达强度存在差异，参照 CD36 几何平均荧光强度数值大小，59 例为低表达，126 例为高表达。结论：人群中存在 CD36 II 型缺失表型，这些数据将为研究 CD36 抗原分布提供参考，有助于解决血小板输注无效问题。

21. 《Studies on CD36 deficiency in South China: Two cases demonstrating the clinical impact of anti-CD36 antibodies》

作者：Xu X, Ye X, Xia W, Liu J, Ding H, Deng J

来源：Thromb Haemost, 2013 Dec; 110(6):1199-206.

《中国南方 CD36 缺失研究：CD36 抗体导致 2 例临床症状》

摘要： CD36 (GPIV) 缺失产生的抗-Nak (a) 抗体导致不同的临床症状，比如胎儿同种免疫反应血小板减少症，血小板输注无效，输血后紫癜等。然而，在中国还没有相关报道 CD36 同种免疫临床数据。在本文中，健康献血员通过流式细胞筛查 CD36 缺失，并使用分子测序方法检测缺失样本的分子生物学表现。CD36 缺失人群中抗-Nak(a) 抗体筛查通过 ELISA 和流式细胞术。在 998 名献血员中筛选出 18 例血小板 CD36 阴性，其中 5 例在血小板和单核细胞上均不表达 CD36，结果表明 I 型 CD36 缺失（血小板和单核细胞均缺失）频率和 II 型 CD36 缺失（仅血小板缺失）的频率分别为 0.5% 和 1.3%。测序结果发现 I 型中存在 8 个不同的突变位点，其中四个至今尚未报道，1228-1239del ATTGTGCCTATT 和 329-330delAC 在中国南方 I 型 CD36 缺失人群中最为常见。进一步研究发现，1/5 的 I 型 CD36 缺失个体产生抗-Nak (a)，其中在 2 例血小板减少症患者（FNAIT 和 PTR）中发现该抗体。因此，CD36 缺失个体在输血和妊娠过程中具有发生同种免疫反应的危险，检测抗-Nak (a) 抗体可作为 FNAIT 和 PTR 检测手段。对 CD36 捐献者标注对于产生抗-Nak (a) 抗体的输血者进行对应的输血治疗是很有意义的。

22. 《CD36 deficiency is frequent and can cause platelet immunization in Africans》

作者: Lee K, Godeau B, Fromont P, Plonquet A

来源: Transfusion, 1999 Aug;39(8):873-9

《非洲常见 CD36 缺失并引起血小板免疫反应》

摘要: **背景** CD36 在几种细胞上表达, 大约 5-10% 亚洲人在血小板上缺失 CD36, 但是 CD36 在其它种族人群中缺失频率至今没有报道。缺少血小板 CD36 的人不影响健康, 但是会产生 CD36 同种免疫反应。**材料和方法** 在 1885 人群中检测血小板上 CD36 表型, 其中 1127 人属于法国健康献血员 (他们都属于白种欧洲人群); 758 人是已知种族的患者。**结果** 在献血员中没有发现 1 例血小板 CD36 缺失, 仅在 301 名白种欧洲种族的患者中发现 1 例 CD36 缺失。与之对比, 在 206 名撒哈拉以南的非洲种族患者中发现 16 例 CD36 缺失患者, 该比例远远高于加勒比地区的黑种人患者 (1/148, $p < 0.01$)。在 15 例血小板 CD36 缺失的患者中分析单核细胞的表达: 7 例属于 I 型, 8 例为 II 型缺失。在缺失人群中 13 例血小板 CD36 缺失造成同种免疫发生的风险, 4 例具有抗-CD36, 其中 2 例是输血后引起紫癜, 1 例为血小板输注无效, 1 例复发性流产。同种免疫发生跟单核细胞 CD36 表达之间没有发现相关性。来源于 II 型缺失发生同种免疫的抗 CD36 会与正常对照组的单核细胞发生免疫反应, 但是不会与来源于 I 型和 II 型的单核细胞发生免疫反应, 这种现象说明或许正常人群 CD36 结构与 II 型单核细胞上表达的 CD36 的结构是有差异的。**结论** 在撒哈拉以南人群中 CD36 缺失比较常见, 抗 CD36 产生在长期输血患者, 比如镰刀型细胞贫血症中会引起严重的并发症。

23. 《Frequency of platelet-specific antigens among Indonesians》

作者: Santoso S, Santoso S, Kiefel V, Masri R, Mueller-Eckhardt C

来源: Transfusion. 1993 Sep;33(9):739-41

《印度尼西亚血小板特异性抗原频率》

摘要: Naka 的表型频率通过单克隆抗体 OKM5 血小板酶联免疫吸附检测, 在 168 名无关健康印度尼西亚献血员中, 正常 CD36 的频率为 95.83 (161/168), 本文证实血小板同种抗原多态性频率亚洲与白种人群存在差异, 糖蛋白 IV 缺失在印度尼西亚人群中比较常见。

24. 《Frequency of platelet-specific antigens among Chinese in Taiwan》

作者: Lin M, Shieh SH, Yang TF

来源: Transfusion. 1993 Feb;33(2):155-7

《中国台湾血小板特异性抗原频率》

摘要: 本文调查了中国台湾人群 6 种血小板特异性抗原的频率,这在之前的文献中少有提及。HPA-1a 抗原在 1100 名中国人中均为阳性; HPA-4b 在 100 个检测的人群中均为阳性; HPA-2b 在 100 个人中的阳性率为 9%; HPA-3a 阳性率是 77%; NAKa (CD36) 阳性率为 96%; HPA-4a 在本实验中没有检测到,但是预计该抗原在台湾人群中的频率为 0.5%。

25. 《Incidence of the Nak(a)-negative platelet phenotype in African Americans is similar to that of Asians》

作者: Curtis BR, Aster RH

来源: Transfusion. 1996 Apr;36(4):331-4

《美国非洲种族人群 Naka 阴性血小板表型频率与亚洲人群相似》

摘要: 背景: 大约 5-10%亚洲人群血小板缺少主要的跨膜糖蛋白 (GP) IV (CD36, GPIIb), 该蛋白上携带 Naka 同种抗原。GPIV 阴性的血小板表型在白种人群中相当罕见,但是非洲血统人群的频率还没有报道。抗 GPIV 的同种免疫反应发生在 GPIV 阴性人群中会导致血小板输注无效,因此,本文进行了美国非洲种族人群中 GPIV 频率表达的调查。

材料和方法:

血小板来自 250 名美国非洲种群人, 280 例来自于白种人群。采用流式细胞的方法, 利用某一单克隆抗体针对 GPIV 的免疫反应来确定血小板上该类蛋白有无。如果血小板无法与该抗体反应则换用其它 GPIV 单抗, 最终利用抗-Naka 来确定蛋白的特异性。

结果: 250 名美国籍非洲人中共有 6 名 (2.4%) 缺乏 GPIV, 无法与抗-Naka 结合。相比所有的白种人均为 GPIV 阳性 ($P>0.05$)。在 GPIV 阴性的献血员血清中没有发现其它血小板抗体。

结论：GPIV 阴性血小板表型频率在美国籍非洲种群中是与亚洲人群相似的，明显高于当地白种人群。进一步研究需要确定在阴性人群中输注血小板发生同种免疫反应的频率及同种免疫反应在血小板输注无效中所占的比重。

26. 《Positive selection of a CD36 nonsense variant in sub-Saharan Africa, but no association with severe malaria phenotypes》

作者：AE Fry, Ghansa, KS Small, A Palma, S Auburn

来源：《Human Molecular Genetics》, 2009, 18 (14): 2683

《撒哈拉以南 CD36 突变型与疟疾无关》

摘要： A 本文调查 CD36 缺失突变位点(T1264G; rs3211938, 来源于 International Hap Map Project) 在全球频率分布情况，本文在来自于 66 个种族的 3420 例个体中筛选 T1264G 基因型，我们发现在约鲁巴人中该突变位点频率高达 26%，相比之下，在其它非洲种族中该突变点并不常见，在其它不是非洲种族人群中更没有。

27. 《血小板非特异性抗原CD36缺失与免疫性血小板减少的相关性研究进展》

作者：杨卫华，王燕宁，高明

来源：西北国防医学杂志，2015,36（4）

目前报道有20多种CD36基因突变，且突变频率及分子基础在不同种族和地区有所不同。通常 C268T、949insA和329-330delAC这3种纯合或杂合突变可以导致 I 型CD36缺失，其中C268T是亚洲人最常见的 I 型突变，占50%以上，其他亚洲人突变类型有 C478T、539delAC、1159insA、839-841del-insAAAAC、T188G及1438-1449del伴有/无外显子9跳跃（nt959-1028）等，而国内报道的突变类型主要为329-330delAC和A1237C，非洲人以T1264G为主。

28. 《CD36基因缺失与同种免疫性血小板减少症关系研究进展》

作者：周助人，李剑平

来源：吉林大学学报，2012,38（6）

摘要：CD36蛋白在人体中分布广泛,具有重要的生理功能。CD36基因表达缺失者如通过输血、移植或妊娠等途径接触CD36抗原，则可能产生CD36同种抗体，导致同种免疫性血小板减少症、血小板输注无效甚至发生输血反应。本文作者综述了国内外不同地区和人群CD36基因缺失频率和相关同种免疫性血小板减少症以及CD36基因突变、抗原及抗体检测方法。

CD36基因存在多态性，CD36基因缺失的分子基础在亚洲和非洲有所不同，目前以报道的20多种CD36基因突变，有些基因突变可以导致I型CD36基因缺失，通常CD36基因以下3种纯合或杂合突变可以导致I型CD36缺失：C268T、949insA和329-330delAC，其中C268T是最常见的突变，占亚洲人突变等位基因的50%以上，该突变也是导致亚洲人血小板和单核细胞/巨噬细胞上CD36基因不表达的常见突变；而T1264G导致的无义突变是非洲人CD36基因不表达的主要突变，II型CD36缺失的分子机制目前尚不清楚。

血小板输注无效等免疫性血小板减少症仍然是临床面临的一个难题，并且有一部分原因不明。目前研究认为：对于临床上不能用已知的血小板特异性抗原产生免疫反应解释的同种免疫性血小板减少症，应考虑是否由CD36同种免疫引起，特别是对于亚洲和非洲人群。虽然目前国内有关CD36同种抗体导致的免疫性血小板减少症报道较少，但相关深入的研究可能会解决一部分疑难血小板减少问题。血小板表面具有较复杂的抗原系统，反复大量输注血小板的患者产生血小板同种抗体的频率比红细胞产生同种抗体的频率高几十倍。目前中国各民族、各地区人群CD36基因突变、缺失频率的相关研究报道很少，对于CD36抗体引起的免疫性血小板减少症的研究有待进一步深化和拓展。

29. 《CD36抗原缺失与血小板输注无效关系的研究进展》

作者：周映君，韦喜敢，周吉成，周建月，梁春峰，吕亮亮

来源：临床血液学杂志，2016,29（10）

摘要：CD36抗原能加速血小板跟胶原蛋白结合，促进血小板的黏附。产生CD36抗体的患者其血小板与胶原蛋白的黏附力下降，并且血小板CD36抗体能抑制血小板变形、聚集和分泌。这些将会导致血小板的黏附、聚集和分泌功能下降，是导致PTR的次要原因。

CD36基因的检测技术有PCR-SSP、PCR-SBT、PCR-RFLP、直接测序和芯片技术。目前PCR-SSP和基因测序较为常用。CD36抗原的检测技术包括：免疫印迹，ELISA，ELISA改良的抗原捕获试验

(MACE), 流式细胞术, 血小板抗原单克隆抗体特异性免疫固定检测技术(MAIPA)。免疫印迹常用来测量CD36, 但是较为耗时, 而且每次只能对几个标本进行分析难定量。而ELISA和MACE能快速, 可靠, 定量的测定CD36, 且适用于大量的样品, 但是需要对血小板进行分离。流式细胞仪有ELISA和MACE的优点, 此外通过标记可以对CD36抗原缺失分型, 避免单核细胞对实验结果的干扰。

30. 《抗-CD36患者造血干细胞移植前后血小板输注1例》

作者: 邓晶, 徐秀章, 叶欣

来源: 临床血液学杂志, 2016,29(10)

摘要: **目的** 对1例疑为CD36抗体引起的血小板输注无效患者进行CD36抗体鉴定、CD36缺失表型及CD36基因突变类型分析, 借助血小板稀有血型库为该患者寻找相匹配的血小板输注, 确保移植成功。**方法** 采用商品化的ELISA试剂盒进行血小板抗体检测; 对患者血小板和单核细胞上CD36的表达进行流式分析; 运用PCR-SBT方法分析患者CD36基因突变类型; 利用查询功能在血小板稀有血型库中查询与患者ABO血型相符且CD36缺失表达的供者血小板给予配型输注。**结果** 血小板抗体检测显示该患者呈CD36抗体阳性(移植前CD36+4.2%, 移植后CD36+22.1%), 且血小板和单核细胞均缺乏表达CD36抗原(I型CD36缺失); 基因测序分析发现该患者存在纯合A1163T基因突变。在造血干细胞移植前后, 给予CD36-/-血小板配型输注可明显提高患者的血小板数量, 从而确保移植成功。**结论** 由CD36抗体引起的血小板输注无效患者(尤其是需要进行造血干细胞移植的患者)应给予CD36-/-血小板输注以确保血小板输注疗效。

31. 《抗-CD36介导血小板输注无效的实验研究-附4例病例报告》

作者: 吴国光, 周燕, 钟周琳

来源: 中国输血杂志 2014 年 1 月第 27 卷第 1 期

摘要: **目的** 对CD36(GPIV)同种抗体介导血小板输注无效(PTR)的4例中国广西病例作确诊试验。**方法** 应用血小板流式细胞荧光免疫检测技术(PIFT-FC)和血小板抗原单克隆抗体特异性免疫固定试(MAIPA)检测及鉴定4名临床PTR患者血清中的抗-HPA和抗-CD36; 以PIFT-FC试验和单核细胞检测流式细胞荧光免疫检测技术(MIFT-FC)检测CD36抗原在患者血小板及单核细胞上的表达情况和作CD36缺失的表现型分型。对患者CD36作基因序列分析和以DNA为基础的PCR-SSP技术鉴定并确认CD36基因突变点, 以证实患者CD36的缺失。**结果** 4名PTR患者体内都含抗-CD36且均为CD36 I型缺失者, 患者CD36基因检测分别为1例380C>T、2例329-330 del AC和1例1156C>T基因突变。**结论** 确诊4例PTR均为抗

-CD36介导；提示在临床遇到PTR病例时,鉴于中国人群有较高的CD36缺失率特征，除考虑HPA及HLA等的免疫因素外，应对抗-CD36介导的同种免疫反应而产生的血小板免疫异常予以重视,并给予针对性的诊断和治疗。

32. 《胎儿血小板抗原引起母亲免疫反应的回顾调查》

作者：Ohto H, Miura S, Ariga H, et al

来源： 国外医学输血及血液学分册 2005 年 第 28 卷 第 6 期

本文目的是通过调查阐明血小板免疫反应的自然历史，以检查母体抗体和血小板抗原的关系，进行脐血、婴儿出生 3 天时的血小板计数，以及在 24630 名 日本妊娠婴儿的发病率，但不包括二次和多次妊娠的女性，24630 例血标本用于研究。

CD36 引起的同种免疫反应能导致新生儿血小板减少症，尤其在亚洲和非洲。抗 CD36 抗体特异结合的这种抗原，起初命名为 Naka，存在于顽固性血小板低下受血者的血浆中。母亲有抗-CD36 抗体能引起胎儿水肿，因此它存在于集落形成单位—红细胞前体细胞上。根据发现可肯定能产生抗 Nak^a 抗体的人一定是 CD36 抗原缺乏者，现已广泛相信只有 I 型 CD36 缺失的女性（在单核细胞和其它组织以及血小板上）有被免疫致敏的风险。在日本献血者中，有妊娠史的女性抗 Nak^a (CD36) 检出率为 0.006 %，与本次研究结果一致。

表 3 特异抗原的不相容和同种免疫比率

抗原	表型频率 (%)(F)	基因频率 (P)	计算的母亲和胎儿 不相容率(r)··	观察的母亲和胎儿不合 肯定或预期的样品数量	
				初次怀孕 (n=9750)(95%CI)	全部 (n=24630)(95%CI)
HPA-1a	>99.9	0.99000	0.000098	0/1	0/2
HPA-1b	0.4	0.00200	0.001978	0/19(0%~19.4%)	0/49(0%~6.2%)
HPA-2a	98.2	0.86584	0.0156182	0/152(0%~2.4%)	0/385(0%~1.0%)
HPA-2b	25.4	0.13629	0.1018864	0/993(0%~0.4%)	0/2509(0%~0.1%)
HPA-3a	78.9	0.54065	0.1140039	0/1112(0%~0.3%)	0/2808(0%~0.1%)
HPA-3b	70.7	0.45871	0.1343140	0/1310(0%~0.3%)	0/3308(0%~0.1%)
HPA-4a	99.9	0.96838	0.0009460	0/9(0%~33.6%)	0/23(0%~14.8%)
HPA-4b	1.7	0.00854	0.0081976	4/80(5.0%~1.4%~12.3%)	50/202(24.8%~18.8%~30.7%)
HPA-5a	99.7	0.94523	0.0028379	2/28(7.1%~0.9%~23.5%)	3/70(4.3%~0.9%~12.0%)
HPA-5b	10.8	0.05554	0.0495822	13/483(2.7%~1.2%~4.1%)	169/1221(13.8%~11.9%~15.8%)
HPA-6a	99.7	0.94523	0.0027493	0/27(0%~12.8%)	0/68(0%~5.3%)
HPA-6b	4.8	0.02430	0.0224241	0/219(0%~1.7%)	0/552(0%~0.7%)
Nak ^a (CD36)	99.7	0.94523	0.0028357	1/128(3.6%~0.1%~18.3%)	2/70(2.9%~0.3%~9.9%)

33. 《CD36抗原缺失与血小板输注》

作者：黎海燕，周燕，申卫东

来源： 中国实验血液学杂志 2016 年 第 24 卷 第 3 期

位于第 4 外显子的 C268T 置换的结果导致第 90 位氨基酸由脯氨酸代替丝氨酸(Pro90Ser)，进而导致翻译后修饰的缺陷，随后其在细胞质中被降解掉；位于第 10 外显子的 949insA、第 5 外显子

的329-339del 及第 7 外显子的 629-631del/insAAAAC, 对应的分别导致第 317、110 及 210 氨基酸移码突变, 最终致使终止密码子过早出现; 第 13 外显子的1228-1239del, 以致第410-413 位的4个氨基酸(Ile-Val-Pro-Ile) 的框架删除, 最终导致 CD36 前体转运的受损。

在东方中国人群中329-330delAC 和 1228-1239delATTGTGCCTATT 为最常见的 CD36 基因突变类型, 和 II 型缺失有关的 CD36 突变是 14G>A(Arg5Gln)、1008G>T (Gly336Gly)、1156C>T(Arg386Trp)、1163A>T (Gln388Leu)、1226A>G(Tyr409Cys) 和1344insTCTT (氨基酸 448 移码突变)。

目前的研究表明: 仅 I 型 CD36 缺失者能经免疫反应导致自身机体产生抗 CD36 抗体, CD36 表型正常者及 II 型 CD36 缺失者并不存在这种表现, 其机制仍未明确。

对于 PTR 的患者在排除非免疫性因素 (如感染、发烧、脾肿大及药物因素等) 后, 应充分考虑免疫因素如 HLA-I 类抗体、血小板特异性抗体及 CD36 抗体所导致, 并进行相关抗体的检测, 当检测出含 CD36 抗体时, 有必要使用 CD36 缺失型和 CD36 正常的血小板复检, 并检测患者及供者自身血小板和单核细胞上 CD36 的表达状况, 另一方面应对患者及供者进行 CD36 抗原进行分子及基因结构的分析, 特别是对于中国人最常见的 329-332delAC 和 1228-1239 del12bp 两种 CD36 突变类型。最后应进行血小板交叉配血分析, 给予相容性血小板输注, 以提升血小板计数。血小板 CD36 抗体的血清学检测和抗原分子生物学技术相辅相成, 为 CD36 抗体引起的 PTR 诊断提供必不可少的证明。

血液中心及中心血站都应建立血小板捐献者的 CD36 资料库, 其信息具体包括 CD36 表型、血小板抗体检测结果、基因型、婚育和输血史、疾病史等。当遇到抗 CD36 免疫导致的 PTR、NAIT 患者时, 血站可以从该库快速调取与其配型合适的血小板, 或动员这些献血员为其捐献血小板, 从而从时间和效率上提高服务质量, 为挽救生命赢得时间。

附 1

本期刊总结的人群 **CD36** 缺失突变频率汇总：

人群	样本数量	抗原		基因		
		抗原缺失频率 (%)		基因突变频率 (%)	突变型别	
		I 型	II 型		种类 (主要)	总类型 (种)
广州 ^[4-5]	献血员 (200)			5	329-330delAC A1237C C268T	3
	献血员 (249)	2.81				
肇庆 ^[7]	献血员 (100)			5	329-330delAC C268T	2
辽宁 ^[6]	献血员 (270)			9.6	329-330ACdel T 411 C 1228ATTGTGCCTATTde C268T G287C T538C	17 (其余 10 种未见报道)
吉林 ^[8]	血小板减少患者 (141)			6.4	329-330ACdel T1079G 560insT C268T	4
	献血员 (300)			6.3	329-330ACdel 560insT C268T T1079G	4
上海 ^[9]	献血员 (1022)			2.2	329-330delAC 1228-1239delATTGTGCC TATT C1156T	9 种 (其余 6 种未见报道, 具体突变位置: 1344、371、1008、14、1226、1163)
	献血员 (1022)	0.2	2.0			
广西 ^[10]	献血员 (230)			3.9	329-330delAC C268T	2
	血小板输注无效患者 (103)			9.7	329-330delAC	1
广西 ^[15]	献血员汉族 (3036)	1.41	2.18			
	献血员壮族 (1389)	2.53	3.23			
	献血员瑶族 (84)	1.19	1.19			

深圳 ^[18-19]	献血员 (408)	0.25	2.9			
	献血员 (327)	0.31	2.75			
浙江 ^[11,20]	献血员 (477)			4.6	329-332 delAC 1228-1239del12bp	22 种 (其中 5 种 未见报道, 具体型 别见文献 11 附 图)
	献血员 (192)	0	3.6			
江苏 ^[16-17]	献血员 (140)	0.71	2.14			
中国南方 ^[21]	献血员 (998)	0.5	1.3		1228-1239delATTGTGCC TATT 329-330delAC	8
台湾 ^[24]	献血员 (1100)	4				
日本 ^[14]	献血员 (831)			6.1	C268T	1
法国 ^[22]	献血员 (1127)	0				
非洲 ^[22,25]	血小板免疫患者 (206)	3.40	3.88			
	献血员 (250)	2.4				
印度尼西亚 ^[23]	献血员 (168)	4.2				
美国白种人 ^[25]	献血员 (280)	0				